

Hubungan Hasil Uji Tusuk Kulit Alergen Nyamuk Terhadap Keparahan Klinis Dermatitis Atopik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Indah Permata Sari¹, M.Athuf Thaha¹, Yuli Kurniawati¹, R.M. Suryadi Tjekyan²

1. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Unsri /RSMH Palembang

2. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Unsri

Abstrak

Dermatitis atopik (DA) merupakan inflamasi kulit yang kronik residif. Salah satu etiologi DA yaitu sensitisasi alergen. Alergi nyamuk disebabkan sensitisasi terhadap alergen nyamuk (protein saliva nyamuk) yang menimbulkan respon IgE spesifik sehingga dapat didiagnosis dengan uji tusuk kulit. Respon IgE spesifik diduga berperan terhadap keparahan klinis DA. Meneliti hubungan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian observasional analitik laboratorium dengan rancangan penelitian potong lintang dilaksanakan mulai Agustus hingga Oktober 2011 di Poliklinik IKKK Divisi Alergo-Imunologi RSUP MH Palembang. Total pasien 80 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dipilih secara *consecutive random sampling*. Uji tusuk kulit alergen nyamuk dilakukan pada semua pasien kemudian dinilai keparahan klinis berdasarkan *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). Uji tusuk kulit alergen nyamuk yang positif ditemukan pada 75% pasien dan terdapat perbedaan proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk pada berbagai tingkat keparahan klinis DA ($p=0.000$). Terdapat hubungan yang kuat antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA ($p=0.000$). SCORAD dapat diprediksi menggunakan rumus regresi ganda $16.394 + (4.792 \times \text{hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk})$. Alergi nyamuk mempengaruhi keparahan klinis DA.

Kata kunci: Uji tusuk kulit alergen nyamuk, alergi nyamuk, dermatitis atopik, SCORAD

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing inflammatory skin condition. Allergen sensitization is one of the etiologic of AD. Mosquito allergy is due to sensitization to mosquito salivary protein which cause specific IgE response and diagnosis can define by skin prick test. The specific IgE response seems to contribute to the clinical severity of AD. To investigate the association between mosquito allergen skin prick test result and clinical severity of AD in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. An observational analytic laboratory study with cross sectional design was done from Agustus to October 2011 in Allergo-Immunology outpatient clinic, Department of Dermatovenereology Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. A total of 80 AD patients who fulfilled inclusion and exclusion criteria were recruited by consecutive sampling. Mosquito allergen skin prick test has been done to all patients and clinical severity of AD were evaluated using *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). Mosquito allergen skin prick test result showed positive in 75% patients AD and there is a significant different proportion of the skin prick test result in all clinical severity degree of AD ($p=0.000$). There is also a strong association between mosquito allergen skin prick test result with clinical severity of AD ($p=0.000$). SCORAD can be predicted using multiple regression formula = $16.394 + (4.792 \times \text{mosquito allergen skin prick test result})$. Mosquito allergy has contributed to the clinical severity of AD.

Keywords: Mosquito allergen skin prick test, mosquito allergy, atopic dermatitis, SCORAD, association

1. Pendahuluan

Dermatitis atopik (DA) merupakan kelainan kulit yang gatal, bersifat kronik residif dengan predileksi khas, terjadi terutama pada masa bayi dan anak. Karakteristik klinis DA berupa eritem, papul, kadang vesikel dan medidans terutama pada fase akut serta likenifikasi pada fase kronik. Etiologi DA diduga dipengaruhi berbagai faktor yang mengakibatkan defek sawar kulit yaitu

faktor genetic, imunologi dan lingkungan (sesitisasi alergen).^{1,2} Dermatitis atopik biasanya terjadi pada orang dengan riwayat atopi baik personal atau keluarga. Dermatitis atopik dapat disertai peningkatan kadar IgE serum pada 60-80% kasus.³

Prevalensi DA didunia bervariasi kisaran 0,6 hingga 20,5%.³ Penelitian *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) mendapatkan prevalensi DA pada anak bervariasi dari 1% hingga

17% dan berbeda tiap negara. Secara umum prevalensi DA tinggi di negara Australia, Eropa Utara, namun rendah di Asia dan Eropa Timur.⁴ Survei terhadap anak sekolah di Origen USA, didapatkan prevalensi DA yaitu 17,2%.⁵ Prevalensi DA pada dewasa lebih sedikit yaitu kisaran 1-3%.¹

Proporsi kunjunga pasien DA di poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moehammad Hoesin (RSUP) Palembang mengalami peningkatan dari tahun 2004 hingga 2006. Proporsi kunjungan pasien DA menurun pada tahun 2007 hingga 2010.⁶ Namun hingga saat ini, belum ada data mengenai tingkat keparahan klinis DA di RSUP MH Palembang. Angka prevalensi DA di Indonesia bervariasi. Data dari Departemen Kesehatan tahun 2005 pada 10 rumah sakit di Indonesia mendapatkan prevalensi DA 36% dari seluruh kasus.⁷

Diagnosis DA berdasarkan kriteria Hanifin dan Rajka yang terdiri dari 4 kriteria mayor dan 23 kriteria minor. Diagnosis DA ditegakkan apabila memenuhi minimal 3 kriteria mayor dan 3 kriteria minor. Kriteria diagnostic Hanifin dan Rajka telah digunakan sebagai baku emas dalam menegakkan diagnosis DA.^{1,3,8}

Keparahan klinis DA diukur berdasarkan *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) yang disusun oleh *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD). SCORAD terdiri dari interpretasi luas kulit yang terkena, intensitas lesi DA serta keluhan subjektif. Luas kulit yang terkena berdasarkan *rules on nine*; 20% dari skor. Intensitas lesi terdiri dari 6 yaitu eritem, edem/papul, oozing/krusta, ekskoriiasi, likenifikasi dan kering; 60% dari skor. Keparahan DA berdasarkan penilaian SCORAD yaitu: ringan (<25), sedang (25-50), dan berat (>50).^{9,10}

Sensitisasi terhadap alergen hirup diduga berperan pada keparahan klinis DA.¹¹ Sensitisasi alergen akan merangsang respon imun berupa IgE spesifik sehingga terjadi inflamasi dan gangguan sawar epidermis. Hal tersebut menyebabkan kulit DA menjadi rentan terhadap faktor lingkungan seperti alergen, iritan, mikroba, keringat berlebihan dan kelembapan rendah. Kerusakan sawar epidermis akan memfasilitasi sensitisasi terhadap alergen diikuti peningkatan respon IgE sehingga diduga menyebabkan keparah DA.¹² Penelitian kasus kontrol oleh Dhar dkk tahun 2004 memperlihatkan terdapat perbedaan bermakna kadar IgE pasien DA dibanding kontrol serta peningkatan kadar IgE berhubungan dengan keparahan klinis DA.¹³ Penelitian potong lintang oleh Schafer dkk pada 2201 anak sekolah mendapatkan hubungan antara derajat sensitisasi alergen hirup dengan keparahan DA.¹² Penelitian pada 250 anak di Perancis menunjukkan terdapat hubungan antara sensitisasi alergen dengan keparahan DA yaitu sensitisasi tidak ditemukan pada DA ringan, namun ditemukan pada 33% DA sedang dan semua DA berat.¹⁴

Alergi nyamuk disebabkan sensitisasi terhadap alergen nyamuk berupa protein saliva nyamuk. Reaksi alergi nyamuk merupakan respon imunologi berupa *immediate* dan *delayed* yang terjadi setelah saliva diinjeksikan melalui gigitan nyamuk. Reaksi alergi ini disebabkan hipersensitivitas imunoglobulin (Ig) E dan *lymphocyte-mediated* spesifik saliva nyamuk. Alergi nyamuk sering terjadi dan dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang, namun karena keterbatasan preparat saliva nyamuk, alergi nyamuk sering tidak terdiagnosis. Saat ini alergen saliva nyamuk sudah dikembangkan dan sudah tersedia secara komersil sehingga dapat digunakan untuk penelitian alergi.¹⁵⁻¹⁷

Pada sebagian besar orang terjadi reaksi kulit lokal akibat gigitan nyamuk berupa *wheal* mendadak dan *flare* dengan puncak 20 menit. Reaksi lambat juga terjadi berupa papul eritem indurasi yang gatal dengan puncak 24-36 jam, kemudian menghilang secara bertahap dalam beberapa hari atau pekan.¹⁵ Khultanan dkk tahun 2010 mendapatkan lesi kulit alergi nyamuk yang paling sering yaitu papul eritem (68,6%), dan *wheal* mendadak (67,1%) dengan lokasi tersering di tungkai bawah.¹⁸

Terdapat lebih dari 3000 spesies nyamuk di dunia. *Culex quinquefasciatus* merupakan spesies nyamuk penggigit manusia yang paling banyak di Asia.^{19,20} *C. quinquefasciatus* mengandung *shared* alergen yaitu alergen yang sama dengan alergen spesies nyamuk lain.²¹ Diagnosis alergi nyamuk dapat ditegakkan dengan hasil positif uji tusuk kulit terhadap alergen nyamuk dan atau serum positif IgE spesifik *C. Quinquefasciatus*.¹⁸

Uji tusuk kulit (*skin prick test*) merupakan prosedur pemeriksaan in vivo yang mudah dilakukan, murah dan relatif aman. Reaksi alergi merupakan reaksi yang diperantarai oleh IgE dan dapat dideteksi dengan uji tusuk kulit dengan prinsip kerja *immediate hypersensitivity* (hipersensitivitas tipe I). Hal ini menunjukkan terdapat IgE spesifik yang terikat pada sel mastosit kulit. Alergen yang terikat oleh IgE pada mastosit menyebabkan histamine dan mediator lain (protease, faktor kemotaktik) keluar sehingga terjadi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Secara klinis akan tampak berupa *flare*/kemerahan dan *wheal* pada kulit tersebut.^{22,23}

Beberapa penelitian sebelumnya memperlihatkan alergi nyamuk lebih sering terjadi pada individu atopi. Penelitian observasional oleh Harford-Cross tahun 1993 mendapatkan dari 149 pasien dengan riwayat atopi, 30% cenderung ada peningkatan kerentanan terhadap gigitan nyamuk.²⁴ Bonifazi dkk tahun 2004 melaporkan serial kasus 5 pasien alergi nyamuk, dari anamnesis didapatkan 1 pasien memiliki riwayat atopi personal.²⁵ Penelitian observasional Thomas dkk tahun 2010 pada 50 pasien urtikaria populer 70% pasien memiliki riwayat atopi terutama dermatitis atopik.²⁶ Penelitian potong lintang

Khultanan dkk tahun 2010 melaporkan bahwa dari 70 pasien alergi nyamuk yang dilakukan uji tusuk alergen nyamuk, 41 (58,6%) pasien memiliki riwayat atopi terutama dermatitis atopik.¹⁸

Respon IgE spesifik diduga berperan terhadap keparahan klinis DA. Pada alergi nyamuk terjadi sensitisasi alergen nyamuk yang dapat menyebabkan respon IgE spesifik. Penelitian Schafer dkk dan Guillet menunjukkan terdapat hubungan antara sensitisasi alergen dengan tingkat keparahan klinis DA.^{12,14} Apakah juga terdapat hubungan antara sensitisasi alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA masih belum diketahui.

Setelah dilakukan penelusuran kepustakaan, hingga saat ini secara glonal belum ada penelitian mengenai hubungan alergi nyamuk dengan keparahan klinis DA. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk terhadap keparahan klinis DA.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik laboratorik dengan rancangan penelitian potong lintang dilakukan di Poliklinik IKKK Divisi Alergo-Imunologi RSUP MH Palembang mulai Agustus sampai Oktober 2011. Populasi penelitian ini adalah semua pasien DA yang datang ke Poliklinik IKKK Divisi Alergo-Imunologi RSUP MH Palembang selama periode penelitian. Sampel penelitian adalah populasi penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan. Sampel penelitian diseleksi berdasarkan kriteria penerimaan dan penolakan. Variabel bebas pada penelitian ini adalah uji tusuk kulit alergen nyamuk. Variabel terikat pada penelitian ini adalah keparahan klinis DA. Kovariabel pada penelitian ini terdiri dari usia, jenis kelamin, onset dan durasi DA, serta riwayat atopi personal/keuarga. Sampel penelitian diambil dengan consecutive sampling. Data yang sudah dikumpulkan dimasukkan dalam format data entry PASW statistics 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Uji Kappa diolah menggunakan piranti lunak MedCalc versi 8.0.2.0 (Inc MedCalc Software, Belgium). Analisis data dilakukan secara diskriptif dan analisis inferensial.

3. Hasil

Penelitian dilakukan pada 80 subjek penelitian. Data numerik disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Data kualitatif disajikan dalam bentuk proporsi atau persentase. Perbedaan proporsi uji tusuk kulit alergen nyamuk pada berbagai tingkat keparahan DA dibandingkan dengan *Chi square* (x2) test. Perbandingan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk terhadap keparahan klinis DA dianalisis menggunakan uji ANOVA. Hubungan uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan tingkat keparahan klinis DA diuji dengan regresi ganda metoda *stepwise*.

Hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk pada subjek penelitian ini yang menunjukkan nilai positif (+) sebanyak 60 orang (75%). Hasil uji tusuk kulit yang positif dikelompok menurut *wheal* berdasarkan Bosquet (2001) yang terbanyak yaitu positif dua (2+) sebanyak 31 orang (38.8%). Distribusi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk secara lengkap diperlihatkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk

Hasil uji tusuk alergen nyamuk	Frekuensi	
	N	%
Negatif (-)	20	25
Positif satu (1+)	3	3.8
Positif dua (2+)	31	38.8
Positif tiga (3+)	24	30
Positif empat (4+)	2	2.5
Jumlah	80	100

Perbedaan proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk berdasarkan kelompok usia sdinilai menggunakan uji *Pearson Chi-square*. Hasil yang diperoleh tidak ada perbedaan bermakna hasil uji tusuk alergen nyamuk pada berbagai kelompok usia. Nilai uji *Pearson Chi-square* 2.947 dan p value 0.938.

Hasil uji tusuk kulit yang positif dikelompok menurut ukuran *wheal* berdasarkan Bosquet (2001) yang terbanyak yaitu positif dua (2+) sebanyak 14 orang (35.9%). Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk pada DA ringan secara lengkap diperlihatkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk pada DA ringan

Hasil uji tusuk alergen nyamuk pada DA ringan	Frekuensi	
	N	%
Negatif (-)	18	46.1
Positif satu (1+)	3	7.7
Positif dua (2+)	14	36.9
Positif tiga (3+)	4	10.3
Positif empat (4+)	0	0
Jumlah	39	100

Hasil uji tusuk kulit yang positif dikelompok menurut ukuran *wheal* berdasarkan Bosquet (2001) yang terbanyak yaitu positif dua (2+) sebanyak 17 orang (48.6%). Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk pada DA sedang secara lengkap diperlihatkan pada Tabel 3.

Tabel 3. proporsi hasil uji tusuk alergen yamuk pada DA sedang

Hasil uji tusuk alergen nyamuk pada DA sedang	Frekuensi	
	N	%
Negatif (-)	2	5.7
Positif satu (1+)	0	0
Positif dua (2+)	17	48.6
Positif tiga (3+)	16	45.7
Positif empat (4+)	0	0
Jumlah	35	100

Hasil uji tusuk kulit yang positif dikelompok menurut ukuran wheal berdasarkan Bosquet (2001) yang terbanyak yaitu positif tiga (3+) sebanyak 4 orang (66.7%). Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk pada DA berat secara lengkap diperlihatkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk pada DA berat

Hasil uji tusuk alergen nyamuk pada DA berat	Frekuensi	
	N	%
Negatif (-)	0	0
Positif satu (1+)	0	0
Positif dua (2+)	0	66.7
Positif tiga (3+)	4	33.3
Positif empat (4+)	2	0
Jumlah	6	100

Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk berdasarkan tingkat keparahan DA dinilai dengan uji *Pearson Chi-square*, diperoleh perbedaan yang bermakna ($p=0.000$). Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk antara ketiga tingkatan keparahan DA ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk antara ketiga tingkatan keparahan DA

Hasil uji tusuk kulit		Kategori SCORAD			Total
		DA ringan	DA sedang	DA berat	
Negative	N	18	2	0	20
	%	22.5%	2.5%	.0%	25.0%
Positif satu (1+)	N	3	0	0	3
	%	3.85%	.0%	.0%	3.8%
Positif dua (2+)	N	14	17	0	31
	%	17.5%	21.3%	.0%	38.8%
Positif tiga (3+)	N	4	16	4	24
	%	5.0%	22.0%	5.0%	30.0%
Positif empat (4+)	N	0	0	2	2
	%	.0%	.0%	2.5%	2.5%
Total	N	39	35	6	80
	%	48.8%	43.8%	7.5%	100%

Uji *Pearson Chi-Square*=55.424; $p=0.000$

Koefisien *Phi* digunakan untuk menilai kekuatan hasil uji *Pearson Chi-square* antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA. Nilai yang diperoleh untuk koefisien *Phi* yaitu 0.832, hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan tingkat keparahan klinis DA (Tabel 6).

Tabel 6. Koefisien *Phi* dari *Pearson Chi-square* hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan tingkat keparahan klinis DA

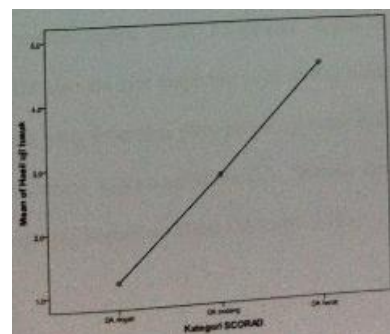
	Value	P
Phi	0.832	0.000

Perbandingan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk terhadap keparahan DA dinilai menggunakan uji Anova. Hasil yang diperoleh yaitu ada perbedaan bermakna antar kategori keparahan klinis DA ($p=0.000$). Perbandingan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk antar kelompok keparahan klinis DA ditampilkan pada tabel 57.

Tabel 7. Perbandingan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk antar kelompok keparahan klinis DA

Kategori SCORAD	Kategori SCORAD	Hasil uji tusuk kulit		p
		Mean difference	Std. error	
DA ringan	DA sedang	-1.6117	0.2710	0.000
	DA berat	-3.3141	0.5103	0.000
DA sedang	DA ringan	1.6117	0.2710	0.000
	DA berat	-1.7024	0.5142	0.000
DA berat	DA ringan	3.3141	0.5103	0.000
	DA sedang	1.7024	0.5142	0.000

Pada penelitian ini, terdapat hubungan yang linier (berbanding lurus) antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA, hal ini terlihat pada kurva *mean plots* (Gambar 1).



Gambar 1. Gambar *mean plots*

Perbedaan proporsi kovariabel (usia, jenis kelamin, durasi dan onset DA, riwayat atopi lain) terhadap keparahan klinis DA dinilai menggunakan *Pearson Chi-square*. Hasil yang diperoleh tidak ada perbedaan bermakna pada semua kovariabel (usia, jenis kelamin, durasi dan onset DA, riwayat atopi lain) berbagai tingkat keparahan DA. Nilai uji *Pearson Chi-square* dan p -valuee ditampilkan dalam tabel 5.18.

Tabel 8. proporsi kovariabel terhadap keparahan klinis DA

Kovariabel	Keparahan klinis DA (SCORAD)	
	Pearson Chi-square	p
usia	1.726	0.786
Jenis kelamin	1.381	0.501
Onset DA	4.982	0.289
Durasi DA	6.046	0.196
Riwayat atopi lain	0.355	0.837

Hubungan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA dinilai menggunakan regresi ganda.. Hasil yang diperoleh yaitu hanya uji tusuk kulit alergen nyamuk yang berhubungan dengan keparahan klinis DA. Seluruh kovariabel tidak ada yang berhubungan dengan keparahan klinis DA (Tabel 9).

Tabel 9. Hubungan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dan kovariabel dengan keparahan klinis DA

	p
Usia	0.913
Onset DA	0.825
Durasi DA	0.906
Jenis kelamin	0.386
Riwayat atopi lain	0.847
Hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk	0.000

Nilai SCORAD dapat diprediksi dari hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk. Model didapatkan dari regresi ganda metoda *stepwise* dengan memasukkan SCORAD sebagai variabel terikat dan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk yang dapat dimasukkan ke dalam model, sedangkan variabel lain tidak bermakna. Sehingga rumus regresi ganda untuk nilai SCORAD yaitu = $16.394 + (4.729 \times \text{hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk})$ (Tabel 10.)

Tabel 10. konstanta untuk prediksi nilai SCORAD berdasarkan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk

model	Unstandardized Coefficients		p
	B	Std. Error	
Konstanta	16.394	1.797	0.000
Hasil uji tusuk	4.792	.679	0.000

Hasil kekuatan rumus regresi ganda tersebut dapat dilihat dari *R square* dengan nilai 0.390, hal ini berarti rumus prediksi tersebut dapat menggambarkan 39% populasi. Koefisien determinasi analisis regresi ganda untuk prediksi SCORAD dapat dilihat pada Tabel 12.

Tabel 12. koefisien determinasi analisis regresi ganda

model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
	.624 ^a	.390	.382	9.3191	1.648

4. Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik laboratorik dengan rancangan penelitian potong lintang. Penelitian dilakukan mulai Agustus 2011 sampai dengan Oktober 2011. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling. Delapan puluh pasien DA yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan datang ke Poliklinik IKKK Divisi Alergo-Imunologi RSUP MH Palembang dimasukkan sebagai subjek penelitian. Semua subjek penelitian dilakukan uji tusuk kulit alergen nyamuk dan dinilai tingkat keparahan klinis DA berdasarkan kriteria SCORAD. Uji Kappa perlu dikatakan untuk mencapai hasil uji tusuk kulit dan SCORAD. Uji Kappa perlu dilakukan mencapai hasil uji tusuk kulit dan SCORAD yang reliabel dan relevan. Nilai Kappa untuk uji tusuk kulit alergen nyamuk yaitu 0.967 dan nilai Kappa untuk SCORAD YAITU 0.924. HASIL uji Kappa ini menunjukkan bahwa derajat kesesuaian pembacaan hasil pemeriksaan yang dilakukan peneliti dan observer sangat baik atau hampir sempurna (nilai Kappa 0.81-1.00 adalah sangat baik atau hampir sempurna).²⁷ Uji T juga dilakukan untuk membandingkan hasil pemeriksaan peneliti dan observer pada uji tusuk kulit dan SCORAD didapatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna antara peneliti dan observer (nilai p uji tusuk kulit alergen nyamuk = 0.885; nilai p SCORAD = 0.683). hasil uji pemeriksaan uji tusuk kulit alergen nyamuk dan SCORAD pada penelitian ini telah dilakukan dengan metoda penelitian yang benar.

Alergi nyamuk menjadi perhatian klinis di seluruh dunia dan dapat menurunkan kualitas hidup banyak orang.¹⁵ Karena keterbatasan preparat saliva nyamuk, alergi nyamuk sering tidak terdiagnosis dan prevalensi alergi nyamuk tidak banyak diketahui.²⁰ Saat ini allergen yang berasal dari protein saliva nyamuk telah tersedia dan dapat digunakan untuk mendiagnosis alergi nyamuk.²⁸ Pada penelitian ini menggunakan allergen yang diproduksi oleh *Alk Abello Ltd. Port Washington* tahun 2010.

Reaksi gigitan nyamuk merupakan proses imunologi yang disebabkan sensitisasi terhadap protein saliva nyamuk. Mekanisme imun yang terkait perkembangan reaksi alergi nyamuk belum dimengerti sepenuhnya. Reaksi mendadak gigitan nyamuk sesuai dengan hipersensitivitas tipe 1 yang dimediasi IgE. Gigitan nyamuk akan menginduksi *wheel* mendadak dan *flare* yang berkolerasi

dengan kadar IgE spesifik saliva nyamuk. Perkembangan sensitisasi kulit terhadap gigitan nyamuk juga paralel dengan IgE dan IgG *C.quinquefasciatus* yang berkorelasi terhadap perkembangan reaktivitas kulit. Hal ini menunjukkan bahwa IgE dan IgG spesifik berperan terhadap proses sensitisasi pada alergi nyamuk.^{15,17}

Sebagian besar subjek penelitian ini menunjukkan hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk yang positif yaitu sebanyak 60 orang (75%). Pasien dengan riwayat atopi (terutama DA) lebih sering terjadi reaksi karena gigitan nyamuk dibanding yang tanpa atopi. Penelitian Harford-Cross dkk tahun 1993 pada 149 pasien atopik didapatkan 30 & yang cenderung rentan terhadap gigitan nyamuk dibanding yang tanpa atopi.²⁴ Bonifazi dkk tahun 2004 melaporkan serial kasus lima pasien alergi nyamuk, dari anamnesis didapatkan satu pasien memiliki riwayat atopi.

Pada penelitian ini, proporsi alergi nyamuk pada DA cukup tinggi yaitu lebih dari 50%, sehingga alergen ini diduga berperan dalam eksaserbasi DA. Penelitian Khultanan dkk tahun 2010 pada 70 pasien alergi nyamuk yang didiagnosis dengan uji tusuk kulit alergen nyamuk, mendapatkan lebih dari 70% pasien yang memiliki riwayat atopi terutama DA.

Hasil uji tusuk alergen nyamuk yang negatif paling banyak ditemukan pada DA ringan yaitu 18 orang (22.5%). Hasil uji tusuk kulit yang positif satu (1+) hanya ditemukan pada DA ringan sebanyak 3 orang (3.8%). Hasil uji tusuk kulit yang positif dua (2+) dan positif tiga (3+) paling banyak pada DA sedang yaitu 17 orang (21.3%) positif dua dan 16 orang (20%) positif tiga. Hasil positif empat (4+) uji tusuk kulit alergen nyamuk hanya ditemukan pada DA berat sebanyak 2 orang (2.5%). Perbedaan proporsi hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk berdasarkan tingkat keparahan DA dinilai dengan *Pearson Chi-Square test*, diperoleh perbedaan yang bermakna dengan $p=0.000$. Koefisien *Phi* digunakan untuk mengetahui kekuatan hubungan antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA. Koefisien *Phi* pada penelitian ini 0.832 menunjukkan terdapat hubungan yang kuat antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA.

Pada penelitian ini, hasil uji tusuk kulit yang negatif paling banyak ditemukan pada DA ringan sedangkan pada DA berat semua uji tusuk kulit menunjukkan hasil positif. Hal ini memperlihatkan bahwa derajat sensitisasi berhubungan dengan manifestasi klinis yang terjadi. Hal ini sesuai dengan penelitian di Perancis tahun 1992 pada 250 DA anak, menunjukkan bahwa sensitisasi alergen berhubungan dengan keparahan DA dimana sensitisasi tidak ditemukan pada DA ringan, sedangkan pada DA sedang ditemukan sebanyak 33% dan semua DA berat mengalami sensitisasi.¹⁴

Etiologi DA pada penelitian Aragones dkk yaitu 58% yang idiopatik dan 42% berkaitan dengan alergen. Alergen makanan hanya berperan pada 10% pasien sedang alergen hirup pada 26% pasien.⁴ Karakteristik DA yaitu kulit kering, gatal kronik rekuren dan peningkatan *transepidermal water loss* yang mempengaruhi kualitas hidup pasien.^{11,28} Peranan alergen dalam pathogenesis DA masih kontroversi, tetapi diketahui bahwa kontak dengan alergen hirup dapat memprovokasi DA. Berdasarkan pengalaman klinis dan diagnostic, diketahui bahwa kontak dengan alergen hirup dapat mencetuskan DA, hal ini terutama terlihat pada *house dust mite*.¹⁴ Sensitisasi pada DA akan mempengaruhi manifestasi kulit yang terjadi. Kulit dengan kerusakan sawar dapat memfasilitasi alergen hirup kemudian diikuti dengan respon IgE spesifik. Proses sensitisasi ini berhubungan dengan keparahan penyakit. Penelitian kohort tahun 2004 pada 1314 DA anak di Jerman memperlihatkan bahwa prognosis DA berhubungan dengan sensitisasi alergen, hal ini dibuktikan pada DA berat terjadi peningkatan kadar IgE antibody serum terhadap alergen.²⁹ Sensitisasi yang didapat berkontribusi terhadap keparahan penyakit dengan pola linear (berbanding lurus).¹² Pada penelitian ini didapatkan kurva *mean plots* yang menunjukkan hubungan linear antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA. Semakin positif hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk, sensitisasi terhadap alergen nyamuk semakin tinggi dan tingkat keparahan DA juga semakin tinggi.

Hasil analisis regresi ganda pada penelitian ini menunjukkan faktor yang berhubungan dengan keparahan klinis DA hanya hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk ($p=0.000$). Semua kovariabel (usia, jenis kelamin, onset DA, durasi DA dan riwayat atopi lain) tidak berhubungan dengan keparahan klinis DA. Hal ini berbeda dengan penelitian Peroni dkk tahun 2007 yang mendapatkan faktor risiko keparahan DA selain sensitisasi alergen juga dipengaruhi riwayat atopi personal terutama rinitis. Usia dan jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap keparahan DA.³⁰ Ben-Gashir dkk tahun 2004 memperlihatkan pasien dengan riwayat asma dan onset DA sebelum usia satu tahun cenderung menderita DA yang lebih parah.³¹ Penelitian retrospektif terkait faktor risiko DA oleh Ricci dkk tahun 2006 mendapat keparahan DA berhubungan dengan sensitisasi alergen dan riwayat asma.³² Penelitian Aragones dkk tahun 2009 mendapatkan jenis kelamin berperan sebagai faktor risiko pada DA.⁴

Respon IgE spesifik berperan terhadap keparahan DA. Pada alergi nyamuk terjadi sensitisasi alergen nyamuk yang juga menyebabkan respon IgE spesifik. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan terdapat hubungan antara sensitisasi alergen dengan tingkat keparahan klinis DA.^{12,14,16} Proporsi IgE spesifik yang tinggi dihasilkan oleh *house dust mite* dan nyamuk sehingga kedua alergen ini diduga berperan penting terhadap eksaserbasi DA.³³ Penelitian prospektif Dhar

dan Barnerje (2010) pada 50 pasien DA, IgE meningkat pada 88% pasien dan terdapat hubungan bermakna dengan keparahan DA.³⁴ Laske dan Niggemann tahun 2004, pada 345 pasien DA juga mendapatkan hubungan antara keparahan klinis DA berdasarkan SCORAD dengan kadar IgE serum. Pasien dengan SCORAD tinggi memperlihatkan sensitisasi terhadap alergen lebih sering dibanding SCORAD rendah.³⁵ Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang kuat antara hasil uji tusuk kulit alergen nyamuk dengan keparahan klinis DA. Namun, penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan IgE spesifik alergen nyamuk, sehingga tidak diketahui apakah keparahan DA juga diikuti dengan peningkatan kadar IgE spesifik alergen nyamuk.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menghubungkan antra alergi nyamuk dengan keparahan klinis DA. Penelitian lain yang menghubungkan keparahan klinis DA dan sensitisasi terhadap alergen hidup (*house dust mite*) dilakukan oleh Schafer dkk tahun 1999. Hasil yang diperoleh yaitu terdapat hubungan antara keparahan klinis DA dengan tingkat sensitasi *house dust mite*. Hal ini dapat dijelaskan secara biologi bahwa derajat sensitisasi semakin tinggi berhubungan dengan manifestasi klinis yang akan terjadi.¹² Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara alergi nyamuk dengan keparahan klinis DA. Peranan alergen terhadap keparahan DA dapat terlihat pada penelitian Romagnani tahun 1994 dimana limfosit T pada DA sebelum dirangsang alergen menunjukkan aktivitas yang sama dengan kelompok kontrol, menghasilkan IL-4 dan IFN- γ dalam jumlah yang setara dengan kontrol. Pada kelompok DA, setelah dirangsang alergen akan menghasilkan IL-4 yang lebih banyak dibanding kontrol. Sehingga dapat disimpulkan aktivitas limfosit T (Th1-Th2) pada DA apabila dirangsang alergen akan lebih besar dibanding kontrol. Hal ini disebabkan limfosit T pada DA memiliki reseptor (TCRA) yang dapat bereaksi dengan antigen. Pada tingkat seluler, rangsangan alergen tertentu menyebabkan respon imunologi sehingga terjadi inflamasi.³⁶ Penelitian kasus kontrol Sutedja dkk tahun 2007, mendapatkan peningkatan aktivitas Th2 lebih tinggi dibanding Th1 pada DA. Paparan alergen pada DA diikuti dengan peningkatan IL-4 yang akan merangsang limfosit B sehingga menghasilkan IgE spesifik yang akan menyebabkan keparahan DA.³⁷ Selain itu, mekanisme alergi nyamuk yang terdiri dari *early phase* dan *late phase*. *Early phase* terjadi aktivasi sel Th2 yang akan menghasilkan sitokin IL-4, IL-5 dan IL-3 yang berperan pada respon inflamasi akut. Pada *late phase* terjadi aktivasi Th1 yang mengeluarkan sitokin berupa interferon γ dan peningkatan eosinofil yang berperan terhadap terjadinya lesi yang kronik persisten.^{16,17} Mekanisme inilah yang diduga mempengaruhi keparahan klinis DA.

Nilai SCORAD dapat diprediksi dari hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk berdasarkan rumus regresi pada metoda *stepwise* dengan memasukkan SCORAD sebagai

variable terikat dan hasil uji tusuk kulit serta kavariabel sebagai variable bebas. Rumus regresi ganda untuk nilai SCORAD yaitu $= 16.394 + (4.792 \times \text{hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk})$. Sebagai contoh, jika hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk 2.8, maka nilai SCORAD $= 16.394 + (4.792 \times 2.8) = 29.8$.

Penelitian ini merupakan penelitian berbasis rumah sakit bukan penelitian berbasis populasi. Hasil penelitian ini belum tentu sama jika penelitian ini dilakukan berbasis populasi. Penelitian ini hanya dilakukan terbatas pada satu senter (Poliklinik Bagian/Departemen IKKK RSUP MH Palembang) saja. Diagnosis alergi nyamuk pada penelitian ini ditegakkan berdasarkan uji tusuk kulit allergen nyamuk dan tidak dilakukan pemeriksaan IgE spesifik terhadap allergen nyamuk. Selain itu, banyak faktor lain yang berpengaruh terhadap keparahan klinis DA, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor lain yang mempengaruhi keparahan klinis DA.

5. Kesimpulan

Penelitian ini mendapatkan hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk pasien DA yang positif sebanyak 60 orang (75%). Keparahannya klinis DA berdasarkan SCORAD yaitu 48.8% ringan, 43.8% sedang dan 7.5% berat. Hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk yang positif pada DA ringan yaitu 58.3%, DA sedang 94.3% dan DA berat 100%.

Terdapat perbedaan yang bermakna pada proporsi hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk berdasarkan tingkat keparahan klinis DA dengan $p = 0.000$. koefisien *phi* menunjukkan hubungan yang kuat antara hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk dengan keparahan klinis DA. Kurva *mean plots* menunjukkan hubungan linier antara hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk dengan keparahan klinis DA.

Analisis regresi ganda metoda *stepwise* menunjukkan hanya hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk yang berhubungan dengan keparahan klinis DA. Semua kovariabel (usia, jenis kelamin, onset dan durasi DA, riwayat atopi lain) tidak berhubungan dengan keparahan klinis DA. Hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk dapat memprediksi keparahan klinis DA (SCORAD) dengan rumus $\text{SCORAD} = 16.394 + (4.792 \times \text{hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk})$. Simpulan penelitian ini adalah alergi nyamuk mempengaruhi tingkat keparahan klinis DA.

Penelitian ini dapat dilakukan lebih lanjut dengan ruang lingkup yang lebih luas (multisenter). Penelitian yang sama juga dapat dilakukan dengan populasi yang berbeda yaitu penelitian berbasis populasi. Hasil uji tusuk kulit allergen nyamuk dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan IgE spesifik allergen nyamuk sehingga diagnosis alergi nyamuk dapat ditegakkan lebih tepat.

Penelitian lebih lanjut untuk mengetahui factor lain yang berpengaruh terhadap keparahan klinis DA masih diperlukan.

Daftar Acuan

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Wolf K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. Editors, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: Mc. Graw Hill Company; 2008.p.146-57
2. Williams HC. Atopic dermatitis. N eng J Med 2005; 352: 2314-24
3. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 115-28
4. Aragonés AM, Toledo RF, Calatayud AM, Mir JC. Epidemiologic, clinical and socioeconomic factors of atopic dermatitis in Spain: Alergologica-2005. J Invest Allergol Clin Immunol 2009; 19 (2): 27-33
5. Laughter D, Istvan JA, Tifte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. J Am Acad dermatol 2000; 43 : 649-55
6. Data kunjungan pasien rawat jalan poliklinik ilmu kesehatan kulit da kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Tahun 2010
7. Kusmuniarty. Hubungan kadar interleukin-13 dengan hasil uji tusuk kulit penderita dermatitis atopik. Tesis. Makasar : Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makasar; 2011.h.1-2
8. Brennkmeijer EEA, Schrarn ME, Leeftang MMG, Bos JD, Spuls PL. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systemic review. Br J Dermatol 2008; 158 (4): 754-65
9. Orange AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Waard D. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three item severity score. British J Dermatol 2007; 157: 645-8
10. Charman C, Chambers C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring?. J Invest Dermatol 2003; 120: 932-41
11. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insight into dermatitis atopik. J Clin Invest 2004; 113: 651-7
12. Schafer T, Heinrich J, Wist M, Adam H, Ring J, Wichmann HE. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1999; 104 (6): 1280-4
13. Dhar S, Malakar R, Chattopadhyay S, Dhar S, Banerjee R, Ghosh A. Correlation of the severity of atopic dermatitis with absolute eosinophil counts in peripheral blood and serum IgE levels. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71:246-9
14. Guillet G, Guillet M. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-years follow up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. Arch Dermatol 1992; 128: 187-92
15. Peng Z, Simons FE. A Prospective study of naturally acquired sensitization and subsequent desensitization to mosquito bites and concurrent antibody responses. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 248-86
16. Peng Z, Simons FE. Mosquito allergy : immune mechanism and recombinant salivary allergens. Int Arch Allergy Immunol 2004; 133: 198-209
17. Peng Z, Simons FE. Advances in mosquito allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7: 350-4
18. Khultanan K, Wongkamchai S, Triwongwaranat D. Mosquito allergy, clinical features and natural course. J dermatol 2010; 37: 1023-31
19. Peng Z, Li H, Simons FE. Immunoblast analysis of salivary allergens in 10 mosquito species with world wide distribution and the human IgE responses to these allergens. J allergy Clin Immunol 1998; 101: 498-505
20. Peng Z, Beckett AN, Engler RJ, Hoffman DR, Ott NE, Simons FE. Immune responses to mosquito saliva in 14 individuals with acute systemic allergic reactions to mosquito bites. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1189-94
21. Wongkamchai S, Techasintana P, Wisuthsarewong W, Khultanan K, Suthipinittharm P, Eakpo P. Analysis of IgE-binding allergens in culex quinquefasciatus saliva protein in mosquito bite allergic patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 200-1
22. Lachapelle JM, Maibach HI, The methodology of prick testing and its variant. In : Lachapelle JM, Maibach HI, editors. Patch testing and prick testing. Berlin: Springer-verlag; 2009.p.149-62
23. Australasian society of clinical Immunology and allergy inc. Skin prick testing for diagnosis allergic disease, a manual for practitioners. ASCIA skin prick testing working party 2006; 1-31
24. Harford- Cross M. Tendency to being bitten by insect among patients with eczema and with other dermatoses. British J General pract 1993; 43: 339-40
25. Bonifazi E, Belloma G, Mazzotta F. Hypersensitivity to mosquito starting in winter. EUR J Pediat Dermatol 2004; 14: 17-20
26. Thomas J, Prabu S, Manoharan D, Kumar A, Chynthia S, Ahmad A. Papular urticaria: an early marker of atopic march E-journal of the Indian society of tele dermatology 2010; 4(2): 8-13
27. Daly LE, Bourke GJ. Interpretation and uses of medical statistic. 5th ed. London: Blackwell Science; 2007.p.381-412

28. Simon ER, Peng Z. Mosquito allergy recombinant mosquito salivary antigens for new diagnostic test. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 403-5
29. Illi S, Von mutuis E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, dkk. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31
30. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Rigotti E, Pigozzi R, Bonner AL. Prevalence and risk factor for atopic dermatitis in preschool children. *British J Dermatol* 2008; 158: 539-43
31. Ben-Gashir M, Seed PT, Hay RJ. Predictor of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 349-56
- Schafer T. Epidemiology of atopic dermatitis. In: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T, editors. *Handbook of atopic dermatitis*. 2th ed. Berlin: Springer; 2006.p.21-7
32. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 765-71
33. Thomas J. Understanding atopic dermatitis and its management in children E-journal of the Indian Society of Tele dermatology 2007; 1(1): 3-11
34. Dhar S, Banerjee R. Atopic dermatitis in infants and children in India *Indian J Dermatol Venereol* 2010; 76: 504-13
35. Lasken N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 86-8
36. Romagni S. Regulation of the development of type 2 T helper cells in allergy *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 838-42
37. Sutedja E, Adi S, Soebono H, Indjradinata PS. Ketidakseimbangan Th-2 dan Th-1 pada dermatitis atopic. *Majalah Kedokteran Bandung* 2007; 39(2): 1-7